

Сравнительное изучение противогрибковой активности *in vitro* оригинального итраконазола (орунгал) и его воспроизведенных препаратов

Ю. К. Скрипкин, В. И. Кулагин, В. М. Лещенко, О. Л. Иванов, Ю. В. Сергеев, А. Ю. Сергеев, Е. В. Мокина, В. Н. Царев, А. Г. Трефилов, А. В. Терещенко

Российский государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Городской микологический центр КВКД № 1, Москва

Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

Медицинский центр УД Президента РФ

Московский государственный медико–стоматологический университет

Susceptibility Patterns of Clinically Important Fungi to Different Itraconazole Formulations

Yu. K. Skripkin, V. I. Kulagin, V. M. Leshchenko, O. L. Ivanov, Yu. V. Sergeev, A. Yu. Sergeev, E. V. Mokina, V. N. Tsarev, A. G. Trefilov, A. V. Tereshchenko

N. I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

Moscow City Mycological Center, Dermatovenereological Dispensary № 1

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Presidential Medical Center, Moscow

Moscow State Medical and Stomatological University

Аннотация

Вопросы соответствия клинической эффективности оригинальных и воспроизведенных противогрибковых препаратов являются весьма актуальными в современной терапии микозов в России. Проведено сравнительное изучение чувствительности 20 штаммов мицелиальных и дрожжеподобных грибов к оригинальному препарату «орунгал» и 3 итраконазол–содержащим воспроизведенным противогрибковым препаратам *in vitro* с использованием кассетного микрометода, с помощью разведения активной субстанции в ДМСО в диапазоне концентраций от 0,01 до 100 мкг/мл. Изучена чувствительность дерматофитов *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, а также плесневых грибов *Aspergillus niger*, *A. flavus* и разных *Candida spp.*, включая *C. krusei* и *C. glabrata*.

Сравнительный анализ противогрибковой активности разных итраконазол–содержащих препаратов выявил различия между препаратами разных производителей. Достоверные различия в подавляющих концентрациях были установлены между оригинальным итраконазолом и отдельными воспроизведенными препаратами. В целом, «орунгал» отличался лучшими показателями чувствительности, чем любая из его воспроизведенных версий. Различия между МПК оригинального препарата и генериков составляли, в среднем, около 2 раз. Необходимы новые сравнительные исследования активности *in vitro* и клинической эффективности разных воспроизведенных препаратов итраконазола, прежде чем они могут быть рекомендованы для широкого применения.

Ключевые слова

Итраконазол, чувствительность, устойчивость, грибы, противогрибковые средства.

Summary

Since the introduction of a range of generic systemic antifungals in Russia several issues of their clinical application for treatment of superficial and deep mycoses remain disputable. A study was conducted to assess and compare *in vitro* susceptibilities of 20 clinical and reference isolates of medically important yeast and mold fungi to original itraconazole and 3 itraconazole–containing generic formulations. The cassette micro method was utilized, with dimethyl–sulphoxide dissolution of any drug tested for a range of concentrations 0.01–100 microgram/ml.

The strains tested were dermatophytes *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, non–dermatophyte molds *Aspergillus niger* and *A. flavus*, and different *Candida* species including *C. glabrata* and *C. krusei*.

Comparative susceptibility analysis revealed differences of antifungal activities between itraconazole preparations from different manufacturers. Significant MIC differences were established between original itraconazole and certain generic versions. Generally, original itraconazole have demonstrated better susceptibility profiles than any of its generic versions. Minimal inhibitory concentrations differed, on average, twofold between original and generic itraconazole. New *in vitro* and clinical comparative studies may be required before generic versions of itraconazole can be recommended for clinical practice.

Keywords

Itraconazole, susceptibility testing, resistance, fungal infections, antifungals.

Список современных противогрибковых средств постоянно пополняется. На смену единичным противогрибковым препаратам пришли целые классы и группы антимикотиков разных поколений. Усовершенствованы имевшиеся и разработаны новые лекарственные формы. С одной стороны, этому способствует возросшая угроза глубоких микозов, фармакотерапия которых на фоне иммунодефицитных состояний зачастую не может защитить пациента от прогрессирования инфекции и тяжелых исходов. В связи с данной проблемой разработаны и внедряются целые классы антимикотиков с принципиально новыми механизмами действия [1]. Другая проблема — необычайно высокая заболеваемость распространенными грибковыми инфекциями, прежде всего — микозами кожи и ногтей — обуславливает активное и повсеместное использование антимикотиков наружного действия и ряда пероральных противогрибковых средств, триазолов и аллиламинов. Более того, высокая актуальность поверхностных микозов, наряду с рыночным успехом ряда современных антимикотиков побудила многие фармацевтические компании к производству собственных версий этих лекарственных препаратов. В клинической микологии мы все чаще сталкиваемся с вопросом генериков — воспроизведенных аналогов известных противогрибковых средств [2].

В темпах и направленности их появления на фармацевтическом рынке отмечается четкая тенденция — копирование наиболее успешных и востребованных препаратов. Генерические копии часто представляются как достаточно эффективные аналоги, причем технология их производства может значительно отличаться от технологий производства оригинальных препаратов. Поскольку достоверного клинического опыта применения генериков пока нет, у практикующих врачей возникают обоснованные сомнения по поводу целесообразности такого назначения — получит ли пациент при несколько меньшей стоимости лечения эффект, приближающийся к эффекту оригинального препарата.

Одной из самых востребованных сфер применения противогрибковых препаратов могут быть названы онихомикозы (грибковые заболевания ногтей). Не менее важным является и сегмент вагинального кандидоза, поражающего хотя бы один раз не менее 75% современных женщин детородного возраста [3]. Одним из наиболее назначаемых и применяемых препаратов по этим и многим другим показаниям, является итраконазол, доступный в России (в виде оригинального препарата «орунгал») с середины 1990-х гг. Триазолы, представителем которых является итраконазол, оказывают на ферментные системы грибов более сильное и избирательное действие, чем традиционные антимикотики, что стало важным достижением в лечении поверхностных, подкожных и системных микозов [4, 5, 6]. Показана высокая активность итраконазола в отношении как дрожжеподобных грибов (в том числе ряда *Candida spp.*), так и практически всех основных возбудителей дерматомикозов, что выгодно отличает «орунгал» от препаратов тербинафина и флуконазола.

Неудивительно, что «орунгал» становится одним из «наиболее копируемых» препаратов, как ранее это случилось со многими успешными противобактериальными препаратами — антибиотиками (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны). Существование антимикотика такого широкого спектра действия, активного против самых разных групп патогенных и условно-патогенных грибов, и в то же время — универсального применения в силу безопасности и удобства назначения по схеме пульс-терапии, как «орунгал», явилось слишком привлекательным для ряда отечественных производителей. В то время, как за рубежом в силу ряда легальных аспектов воспроизведенные копии противогрибковых препаратов вообще, и итраконазола в частности, не получили сколько-нибудь значимого распространения, в России имеется уже несколько вариантов итраконазола.

За последний год несколько генериков «орунгала» появилось в аптечной сети. В связи с этим, значительный интерес у врачей-микологов представляют вопросы сравнительной эффективности и возможности использования генериков итраконазола в тех же дозах и схемах применения и по тем же показателям, что и для оригинального препарата «орунгал».

Сколько-нибудь достоверного опыта использования генериков итраконазола, по данным контролируемых и рандомизированных исследований, не имеется. Более того, появились публикации, в которых аналогичность генериков оригиналу подвергается сомнениям, как по клинической эффективности, так и по более «грубым» показателям — хотя бы по наглядному различию содержимого капсул «орунгала» и генериков [2]. В отношении генериков других противогрибковых препаратов также высказан ряд сомнений и спорных суждений [7]. Поскольку хорошо известно, что для оценки эффективности и безопасности применения препарата, а тем более сравнительной оценки с оригиналом недостаточно знать только химическую формулу — взаимодействие препарата с организмом может оказаться абсолютно отличным от оригинала. Для установления или полноправного оспаривания полной аналогичности оригинальной и воспроизведенных версий итраконазола требуется время. Необходимы масштабные клинические испытания, исследования безопасности применения генериков, изучение отдаленных результатов терапии различных микозов генериками итраконазола.

Тем не менее, *in vitro* препарат должен демонстрировать идентичную эффективность, что может являться залогом достаточного эффекта *in vivo*.

Например, помимо различий в клинической эффективности терапии различных грибковых заболеваний, было указано и на различия в противогрибковой активности *in vitro* для ряда генериков флуконазола [8]. Этот фактор представляется нам крайне важным, как могущий объяснить различия в клинической эффективности между оригинальными и воспроизведенными версиями ряда противогрибковых препаратов.

Исследований чувствительности грибов *in vitro* к итраконазол-содержащим аналогам «орунгала» с

применением современных стандартизированных методов не проводилось. Отсутствие этих данных, необходимых в силу высокой актуальности микозов и потребности в их терапии, обусловило цель и задачи настоящего исследования.

Цель нашей работы заключалась в сравнении противогрибковой активности *in vitro* различных лекарственных форм препаратов, зарегистрированных в России как содержащие итраконазол, производства разных фармацевтических предприятий, в отношении некоторых видов мицелиальных и дрожжевых грибов.

Материалы и методы

Проведены исследования *in vitro* чувствительности 20 штаммов клинических и референтных изолятов мицелиальных и дрожжеподобных грибов к оригинальному препарату (ОП) и воспроизведенным (ВП) лекарственным формам, содержащим итраконазол.

Исследования выполнены с доступными в настоящее время капсульными формами: «Орунгал» (производства «Янссен-Силаг С.п.А», Италия, для «Янссен-Силаг», Бельгия/Швейцария), «Ирунин» (ЗАО «Верофарм», Белгород, Россия), «Итрамикол» (ФГУП «Мосхимфармпрепараты», Россия), «Румикоз» (ОАО «Щёлковский витаминный завод», Россия); далее, соответственно: ОП, ВП1, ВП2, ВП3. Все препараты были приобретены в аптечной сети г. Москвы практически одновременно (октябрь 2003 г), поиск препаратов и аптек осуществлялся по данным открытой информационной службы Medlux.ru.

Для получения сопоставимых данных использовали «кассетный» микрометод определения чувствительности штаммов грибов, предполагающий применение специальных кассет из триацетата, в которых готовят разведения тестируемых препаратов, и ранее успешно применявшийся при изучении сравнительной чувствительности к разным антимикотикам [9].

Перед исследованием лунки триацетатной кассеты с дисками заливали расплавленным агаром Сабуро и остужали. Для проведения более тщательного сравнения активности лекарственных форм итраконазола, поставляемого разными производителями, готовили навески из содержимого капсул с учётом количества активного вещества.

Тестируемые препараты растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) при 50°С в течение 30 мин, при непрерывном растирании в ступке с последующей инкубацией в термостате при 37°С, в течение 24 ч. (модификация методики Van Cutsem [10]). Затем готовили разведения по стандартной схеме [9]). Полученный диапазон концентраций составлял 0,01 — 100 мкг/мл. Аналогичные разведения выполняли для чистого раствора ДМСО, чтобы исключить возможность погрешности за счет его антисептического действия. Затем тест-системы высушивали (лиофильная сушка). Готовые тест-системы заполняли агаром Сабуро с добавлением ампициллина и стрептомицина из расчета 100 ЕД/мл и, после охлаждения, использовали для посева культур грибов.

Для тестирования использовали изоляты клинических штаммов следующих видов грибов:

Trichophyton rubrum (5 штаммов), *Microsporum canis* (2), *Candida albicans* (6 штаммов), *C. krusei* (1), *C. parapsilosis* (1), *C. glabrata* (1). Клинические штаммы были получены от больных с верифицированными диагнозами микозов соответствующих нозологических форм (дерматофитии, онихомикозы, кандидоз) в МГМСУ и на разных клинических базах г. Москвы (Центральная клиническая больница МЦ УДП РФ, Городской микологический центр при КВКД г. Москвы). Были использованы также референтные штаммы *C. albicans* NCTC 885-653, *C. krusei* Harvard ATCC 6259, *Aspergillus niger* ВКПГ F 182/900г, *A. flavus* ВКПГ F 130, *T. rubrum* ВКПГ F 1163, любезно предоставленные НИИ медицинской микологии имени П. Н. Кашкина (С-Пб. МАПО).

Инокуляты тест-культур грибов готовили в стерильном физиологическом растворе. Посев штаммов *Candida spp.* осуществляли микропипеткой объёмом 10 мкл с концентрацией взвеси 1 г 10⁵ КОЕ. Инокулят плесневых грибов рода *Aspergillus* представлял собой взвесь конидиальных органов и спор стандартной концентрации (величина инстинкции 5,0 при длине волны 450 нм на спектрофотометре), что в среднем соответствовало 1 г 10⁵ КОЕ/мл. Инокулят дерматофитов засеивали на питательную среду «врезыванием» фрагмента колонии с плотной питательной среды. Продолжительность инкубации после посева культур составляла от 48 час до 14 суток.

Результаты исследования

Проведено исследование чувствительности к 4 представленным итраконазол-содержащим препаратам 21 штамма мицелиальных и дрожжевых грибов, включая возбудителей дерматофитии (*T. rubrum*, *M. canis*) и кандидоза (*Candida spp.*).

Данные, полученные «кассетным» микрометодом в диапазоне разведений от 0,01 до 100 мкг приведены в табл. 1 (средние показатели по группам возбудителей).

Как видно из материалов, представленных в табл. 1, между содержимым лекарственных форм итраконазола разного производства выявлялись определенные различия. В целом, оригинальный итраконазол «орунгал» отличался лучшими показателями чувствительности (меньшие средние значения и диапазоны МПК), чем любая из его воспроизведенных версий.

Наиболее частый возбудитель дерматофитии, в том числе стоп и ногтей — *T. rubrum* (5 штаммов) был чувствителен в диапазоне 0,5–1,0 мкг/мл к оригинальной лекарственной форме «орунгал» (ОП, средняя МПК 0,6 мкг/мл) и ВП1, в то время как ВП3 и, особенно, ВП2 ингибировали рост грибов в более высокой концентрации (до 10 мкг/мл для ВП2).

Возбудители микроспории *M. canis* (2 штамма) проявляли чувствительность к ОП (средняя МПК 2,75 мкг/мл), несколько ниже была чувствительность к ВП1, еще ниже — к ВП2 и самая низкая — к ВП3 (средняя МПК 12,5 мкг/мл).

При изучении чувствительности плесневых грибов *A. niger* и *A. flavus* установлено, что все лекарственные формы активно ингибировали рост плесневых грибов

Таблица 1

Чувствительность основных групп возбудителей микозов к оригинальному и воспроизведенным препаратам итраконазола

Группы возбудителей	Минимальные подавляющие концентрации, мкг/мл							
	ОП		ВП1		ВП2		ВП3	
	Диапазон	М	Диапазон	М	Диапазон	М	Диапазон	М
Дерматофиты (n = 7)	0,5–5,0	1,67	0,5–5,0	1,80	1,0–10,0	6,8	0,5–20	7,0
<i>Candida spp.</i> (n = 11)	1,0–10,0	5,60	1,0–20,0	8,18	5,0–50,0	24,66	2,5–50,0	17,16
<i>Aspergillus spp.</i> (n = 2)	0,5–5,0	2,75	0,5–5,0	2,75	5,0–10,0	7,5	1,0–10,0	5,5

Обозначения: ОП оригинальный препарат («орунгал»), ВП1, ВП2, ВП3 — воспроизведенные препараты

Таблица 2

Чувствительность отдельных возбудителей микозов к оригинальному и среднему по воспроизведенным препаратам итраконазола

Штаммы возбудителей	n	Минимальные подавляющие концентрации, мкг/мл			
		Оригинальный препарат «орунгал»		Воспроизведенные препараты, в среднем	
		Диапазон	М	Диапазон	М
<i>Trichophyton rubrum</i>	5	0,5–1,0	0,6	0,5–10,0	2,76
<i>Microsporum canis</i>	2	0,5–5,0	2,75	1,0–20,0	7,66
<i>Aspergillus niger</i>	1	5,0	5,0	5,0–10,0	8,33
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0,5	0,5	0,5–5,0	2,16
<i>Candida albicans</i> ATCC 586	1	2,5	2,5	2,5–5,0	4,16
<i>Candida albicans</i>	6	1,0–10	4,5	1,0–20,0	9,66
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,0	1,0	1,0–5,0	2,83
<i>Candida glabrata</i>	1	10,0	10,0	10,0–50,0	26,66
<i>Candida krusei</i>	2	10,0	10,0	20,0–50,0	40,0

в диапазоне концентраций от 0,5 мкг/мл для ОП до 10,0 мкг/мл для ВП2 и ВП3. Выявлено, что во всех случаях штамм *A. niger* был более устойчив к действию итраконазол-содержащих препаратов, чем *A. flavus*.

Чувствительность *Candida spp.* к исследуемым препаратам была вариабельной для разных видов. Штаммы грибов, относящиеся к видам *C. albicans* и *C. parapsilosis* были чувствительны к более низким концентрациям противогрибковых препаратов (от 1–10 мкг/мл для ОП, до 20 для ВП2 и ВП3). Наиболее устойчивыми штаммами ко всем препаратам оказались *C. glabrata* и *C. krusei*, причём оригинальный препарат ингибировал рост этих штаммов в средней концентрации 10 мкг/мл, а его генерики, соответственно, — 15, 35 и 50 мкг/мл (ВП1, ВП2, ВП3).

Данные по чувствительности конкретных видов к оригинальному препарату «орунгал» и средние по воспроизведенным формам итраконазола, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при сравнительной оценке чувствительности отдельных штаммов и дихотомической группировке препаратов (оригинальный/воспроизведенные) различия выявляются по всем изученным образцам. Различия составляли, в среднем, около 2 раз. В то же время, выявлялись и почти незаметные (1,5) и выраженные (4,6) различия. Наибольшие различия отмечались при тестировании штаммов *T. rubrum*, *A. flavus*, *C. krusei*.

Анализ повторного тестирования отдельных штаммов позволил уточнить степень выявленных различий. Так, для 5 штаммов *T. rubrum* были определены наибольшие различия между оригинальным препаратом и ВП2 ($0,6 \pm 0,2$ против $6,2 \pm 3,8$ с достоверностью в t-тесте сравнения средних при $p = 0,011$). Для 6 штаммов *Candida spp.* максимальные различия были выявлены также между оригинальным препаратом и ВП2 ($4,5 \pm 4,3$ против $13,3 \pm 5,16$ при $p < 0,01$).

При общей группировке 15 штаммов и сравнении средних по переменным максимальные различия определялись сразу для нескольких генериков (ВП2 и ВП3) с достоверностью при значениях p от $< 0,0001$ до $0,05$.

Обсуждение

Таким образом, детальный сравнительный анализ противогрибковой активности итраконазол-содержащих препаратов *in vitro*, полученный методом разведения активной субстанции в ДМСО в диапазоне концентраций от $0,01$ до 100 мкг/мл, выявил некоторые различия между препаратами от разных производителей.

Штаммы дерматофитов были наиболее чувствительны к оригинальному препарату (ОП, «орунгал»). Далее, по мере убывания противогрибковой активности (повышение МПК) можно поставить воспроизведенные препараты ВП1, ВП2 и ВП3. Различия были отмечены для штаммов как *T. rubrum*, так и *M. canis*. При этом МПК для *M. canis* оказывались неизменно выше, чем для *T. rubrum*, что в целом соответствует данным, ранее полученными разными авторами и при использовании разных методов. По-видимому, этот возбудитель в целом более устойчив к антимикотикам, что наиболее заметно и проявляется клинически на примере тербинафина, стандартные дозы которого оказываются недостаточными при микроспории [11]. В то же время, каждый из генериков «орунгала» уступил оригинальному препарату по активности в отношении *M. canis*. Это может поставить под сомнение эффективность использования воспроизведенных препаратов итраконазола при микроспории, что представлялось бы перспективным для борьбы с этим инфекционным заболеванием.

Различные виды плесневых грибов рода *Aspergillus*, которые нередко являются возбудителями тяжелых висцеральных микозов у больных с иммунодефицитными и онкологическими процессами, также выказали разную чувствительность к изученным препаратам. Исследованные референтные штаммы были также более чувствительны к оригинальному препарату, с небольшой разницей при сопоставлении с воспроизведенными формами итраконазола.

Известно, что штаммы *Candida spp.* обычно делят на чувствительные к азолам, устойчивые и чувствительные в зависимости от дозы препарата. Устойчивость некоторых видов (*C. glabrata*, *C. krusei*) к флуконазолу, а иногда и к разным азолам нередко создает проблемы в лечении вагинального кандидоза и некоторых глубоких и диссеминированных форм инфекции. В настоящей работе данные штаммы также оказались в целом более устойчивы к действию итраконазола, чем *C. albicans* или *C. parapsilosis*.

В отношении *Candida spp.* была также выявлена разница в чувствительности разных штаммов к разным вариантам итраконазола. При этом самые выраженные различия характеризовали именно «проблемные» виды, прежде всего — *C. krusei*. Это заставляет усомниться и в целесообразности применения генериков итраконазола при вульвовагинальном кандидозе. Основное преимущество оригиналь-

ного препарата «орунгал» — широкий спектр действия, включающий *C. krusei* и *C. glabrata* [12], может быть утрачено при переходе к воспроизведенным препаратам итраконазола.

В отношении чувствительности и *Candida spp.*, и дерматофитов, и плесневых грибов, которая определялась в нашем исследовании, следует принять во внимание, что полученные с помощью «кассетного» микрометода конкретные показатели МПК отличаются от референтных, известных для тех же штаммов. Современные референтные показатели получены с помощью стандартизованных методов, предложенных американской комиссией по лабораторным стандартам (NCCLS). Настоящее исследование использовало другие методы и не преследовало целей соответствия стандарту NCCLS. Согласно последнему, чувствительность штаммов к итраконазолу, в частности, для *Candida spp.*, определяется при МПК от $0,1$ до $0,5$ мкг/мл, а устойчивость — при превышении МПК 1 мкг/мл. В нашей работе были получены большие показатели МПК для разных штаммов. Это еще раз указывает на сравнительный характер настоящего исследования. Чувствительность к оригинальному итраконазолу большинства клинических изолятов грибов известна, она собственно, и определяет широкий спектр действия «орунгала», не нуждаясь в подтверждении. Наше исследование указывает на различия в чувствительности возбудителей микозов к оригинальному и воспроизведенному препаратам итраконазола. Несмотря на сравнительно небольшое количество тестированных штаммов, выявленные различия могут иметь значение для терапии микозов.

Большие показатели МПК, то есть устойчивость и дозозависимая чувствительность многих штаммов грибов к воспроизведенным препаратам итраконазола может объяснять или предполагать меньшую клиническую эффективность генериков. При равных концентрациях оригинального и воспроизведенного препарата в крови больного, большие МПК последнего могут оказаться неэффективными в очаге инфекции, куда потребуется более активное распределение препарата. Это может привести к неудаче в лечении, как при онихомикозе, так и при вагинальном кандидозе или глубоких микозах. Преимущества «орунгала» — поддержание высоких, превышающих МПК, концентраций в ногте долгое время после отмены препарата [13], может быть пропущено при использовании воспроизведенных вариантов итраконазола, что означает неэффективность лечения или рецидив онихомикоза. При вагинальном кандидозе более высокие показатели МПК для *Candida spp.*, в особенности — для *C. glabrata* и *C. krusei* — могут обусловить неэффективность лечения осложненной инфекции или краткосрочной терапии. При глубоком кандидозе или аспергиллезе «неработающие» концентрации противогрибкового препарата, с учетом зачастую трудно доступной локализации очага и тяжести иммунодефицита, могут привести к прогрессированию грибковой инвазии и летальному исходу.

Несомненно, такие «грубые» сравнительные показатели, как МПК и активность *in vitro*, не могут полностью

объяснить различия в клинической эффективности любого препарата. Существует множество факторов, которые делают эффективным или неэффективным любое противогрибковое средство. Примером может служить тербинафин, активность которого *in vitro* высока в отношении и дерматофитов, и плесневых, и дрожжевых грибов [14]. Однако в клинической практике — это системный препарат, показанный только при дерматофитии. Имеются разные особенности и препятствия на пути абсорбции, связывания с белками плазмы, распределения в разные органы и ткани, биотрансформации и выведения препарата. Все они могут привести к снижению, а иногда и к повышению концентрации действующего вещества в очаге инфекции [15]. Клиническая эффективность любого препарата — слагаемое очень и очень многих факторов, не все из которых могут быть адекватно оценены на настоящем этапе.

Заключение

Появление воспроизведенных вариантов известных противогрибковых средств — событие неизбежное и законо-

мерное. Оно обусловлено успехом оригинальных препаратов в современной системной фармакотерапии микозов, примером чему служит оригинальный итраконазол («орунгал») — препарат с доказанной высокой эффективностью и безопасностью, который был назначен миллионам пациентов в разных странах. Воспроизведенные препараты итраконазола, не обладая многолетним опытом использования и не имея данных масштабных клинических исследований, подтверждающих их соответствие оригиналу, могут уступать «орунгалу» по клинической эффективности в терапии микозов. Полученные нами данные сравнительной чувствительности *in vitro* указывают на возможную причину различия эффективности. Это оставляет открытым вопрос о целесообразности их немедленного клинического внедрения генериков. Необходимы новые сравнительные исследования активности *in vitro* и клинической эффективности разных воспроизведенных препаратов итраконазола, прежде чем они могут быть рекомендованы для широкого применения.

Литература

1. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех»; 200.
2. Скрипкин Ю.К., Кулагин В.И., Лещенко В. М. и соавт. Воспроизведенные противогрибковые препараты в терапии онихомикозов: проблемы соответствия оригинальным антимикотикам и возможность клинического применения. Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2003; 1: 22–7.
3. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М.: 1997; 40.
4. Cauwenbergh G., Degreef H., Heykants J. et al. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. J Am Acad Dermatol 1988; 18 (2 Pt 1):263–8.
5. McGinnis M. R., Pasarell L. In vitro testing of susceptibilities of filamentous ascomycetes to voriconazole, itraconazole, and amphotericin B, with consideration of phylogenetic implications. J Clin Microbiol 1998; 36 (8):2353–5.
6. Meinhof W. Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals: the therapeutic implications. J Am Acad Dermatol 1993; 29 (1): S37–41.
7. Рукавишников В.М. Микозы стоп. Изд. 2-е. М.: ЭликсКом, 2003; 332.
8. Васильева Н. В., Выборнова И. В., Елинов Н. П. Чувствительность *Candida species* к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro*. Проблемы медицинской микологии. 2003; 4 (2): 43–4.
9. Царёв В.Н., Гасанов М.Т., Чувилкин В.И. Сравнительное изучение противогрибковой активности орунгала и ламизила *in vitro* (кассетный микрометод). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 48–50.
10. Van Cutsem J. The *in-vitro* antifungal spectrum of itraconazole. Mycoses 1989; 32 Suppl 1:7–13.
11. Кубанова А.А., Потехаев Н.С., Потехаев Н.Н. Руководство по практической микологии. М. 2001;144.
12. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. — М.: Триада–Х. 2000; 440.
13. Сергеев А. Ю., Иванов О. Л. Вопросы фармакокинетики и эффективность системной терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000; 2: 88–96.
14. De Doncker P., Gupta A. K. Itraconazole and terbinafine in perspective. From petri dish to patient. Postgrad Med 1999; Spec No:6–11.
15. Arrese J. E., Pierard G. E. [Why should we treat onychomycosis with patience and perseverance? How can we overcome therapeutic failure?]. Rev Med Liege 2000; 55 (5):438–42.